

Maladies rares. Une hyperlaxité articulaire physiologique existe chez plus de 5 % de la population. Si les maladies héréditaires du tissu conjonctif sont rares, il importe de ne pas méconnaître la possibilité d'un syndrome d'Ehlers-Danlos devant la découverte d'une hyperlaxité articulaire.

Hyperlaxité articulaire : quand évoquer un syndrome d'Ehlers-Danlos ?

DOMINIQUE P. GERMAIN

Centre de référence de la maladie de Fabry et des pathologies héréditaires du tissu conjonctif, service de génétique médicale, université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, université Paris-Saclay, Montigny, France
dominique.germain@uvsq.fr

D. Germain déclare des interventions ponctuelles pour Amicus, Sanofi-Genzyme et Shire.

Variable selon l'âge, le sexe (plus fréquente chez les filles et les femmes), et l'ethnie, l'hyperlaxité désigne une capacité d'extension ou de flexion des articulations au-delà des limites de la normale^{1,2} qui, comme pour d'autres variables quantitatives déterminées génétiquement, sont définies statistiquement (± 2 écarts-types).

L'hyperlaxité est-elle cliniquement confirmée ?

Pour la confirmer ou non, des tests cliniques simples sont utilisables, tels que le score de Beighton (**tableau 1**) qui consiste en une série de neuf manœuvres cliniques (**fig. 1**) cotant chacune pour 1 point.¹ Chez l'adulte, un score supérieur ou égal à 5 doit faire évoquer le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos. Un score inférieur à 4 ne doit toutefois pas le faire systématiquement récuser si des antécédents d'hyperlaxité articulaire peuvent être clairement documentés. Une difficulté est en effet la possible diminution du score de Beighton avec les années chez certains patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile en raison d'un enraidissement progressif notamment de la colonne vertébrale, du fait d'une arthrose précoce, ainsi que de la limitation fonctionnelle liée aux douleurs pouvant empêcher de tester avec exactitude certaines amplitudes articulaires.

Chez l'enfant, il est difficile de parler d'hyperlaxité avant l'âge de 6 ans et, s'il n'y a pas de consensus définitivement validé, il est habituel compte tenu de la plus grande souplesse des enfants de retenir un score supérieur à 6, voire 7 points, pour évoquer le diagnostic.³

Le degré de mobilité articulaire peut également être apprécié par le score de Bulbena, moins usité, consistant en des manœuvres passives de 9 articulations (**tableau 2**). Un point supplémentaire est accordé en cas de présence d'ecchymoses cutanées, ce score variant donc de 0 à 10. Une hypermobilité articulaire est retenue en cas de score supérieur ou égal à 5 chez les filles et supérieur ou égal à 4 chez les garçons.⁴

L'hyperlaxité est-elle isolée ou associée à d'autres signes ?

L'hyperlaxité articulaire confirmée,

un examen clinique ciblé est alors nécessaire :

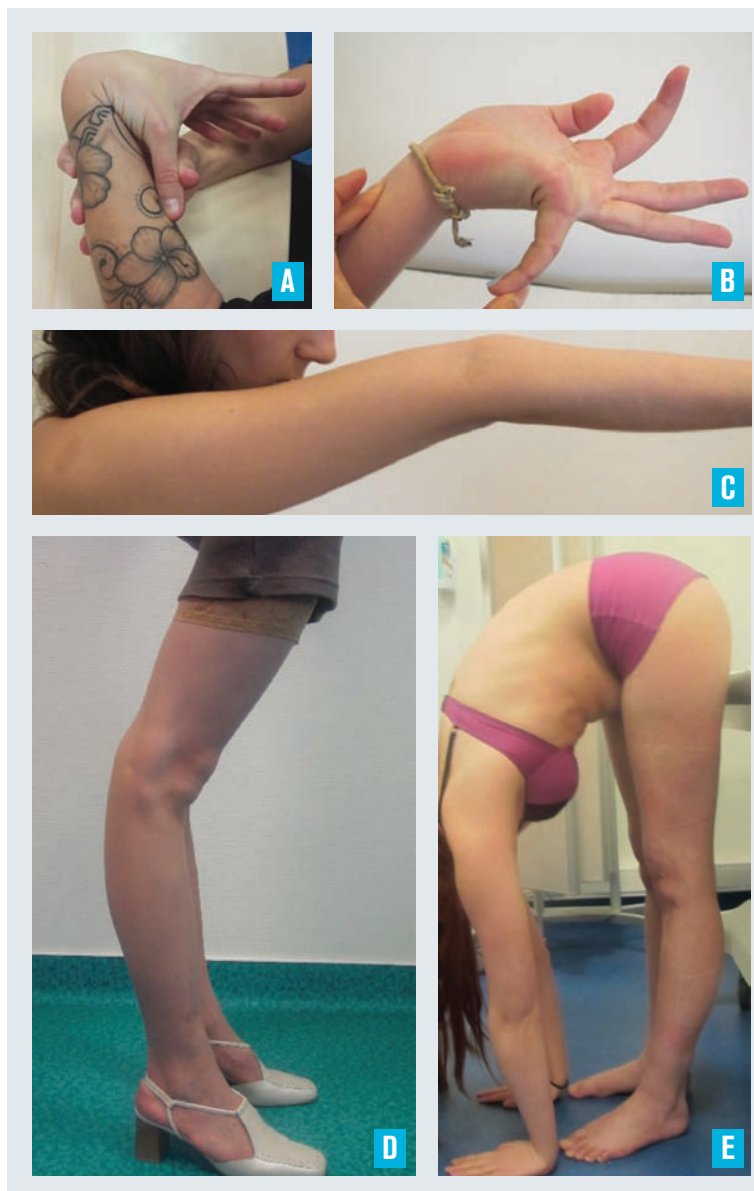
- sur le plan locomoteur, à la recherche d'une luxation congénitale de la hanche, d'un pied-bot varus équín congénital, d'antécédents de chutes et/ou d'entorses fréquentes dans l'enfance témoignant d'une instabilité articulaire, de luxations à répétition, ou d'un affaissement des voûtes plantaires ;
- sur le plan cutané, l'hyperélasticité s'objective par des manœuvres d'étirement de la peau au-delà des limites de la normale, au niveau de la face antérieure des avant-bras et des faces latérales du cou. Dans la forme classique du syndrome d'Ehlers-Danlos, une fragilité cutanée, un retard de cicatrisation, des cicatrices dystrophiques, des tumeurs molluscoïdes, et des papules piézogéniques* peuvent être observés.^{1,5} La texture de la peau est veloutée et douce, en particulier au niveau des paumes des mains. >>>

SCORE DE BEIGHTON	
Articulations	Signe à rechercher
Métacarpo-phalangienne des pouces	Apposition passive jusqu'au contact avec l'avant-bras
Métacarpo-phalangienne des auriculaires	Extension passive supérieure à 90°
Coudes	Recurvatum supérieur à 10°
Genoux	Recurvatum supérieur à 10°
Rachis	Flexion de la colonne vertébrale, paumes des mains à plat sur le sol

Tableau 1.

MISE AU POINT HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE

Figure 1. Score de Beighton.
A. Apposition passive du pouce sur la face antérieure de l'avant-bras (un point pour chaque main).
B. Dorsiflexion du 5^e doigt au-delà de 90° (un point pour chaque main).
C. Hyperextension des coudes au-delà de 10° (un point pour chaque coude).
D. *Genu recurvatum* supérieur à 10° (un point pour chaque genou).
E. Flexion antérieure du tronc avec les genoux en extension permettant de poser les paumes des mains à plat sur le sol. Un score ≥ 5 signe une hyperlaxité articulaire.



Le patient doit être interrogé sur l'existence d'une asthénie et de douleurs aiguës et chroniques, en faisant préciser leur topographie, leur périodicité et leur réponse à différents traitements antalgiques. Des symptômes associés tels que des céphalées, des troubles digestifs (diverticulite), des tendinites et bursites, un syndrome de tachycardie orthostatique paroxystique, une dysautonomie (dysfonctionnement du système nerveux autonome avec au 1^{er} plan une hypotension orthos-

tatique) et des troubles de la proprioception sont parfois rapportés,⁶ la question d'une association fortuite ou de l'appartenance authentique de ces symptômes au phénotype du syndrome d'hypermobilité articulaire (bénin) restant à préciser. Les syndromes d'Ehlers-Danlos ne s'accompagnent pas de retard psychomoteur dans leur phénotype. Un cas particulier est donc représenté par l'existence d'une hyperlaxité articulaire syndromique associée à un retard global du développement

ou à une déficience intellectuelle. Compte tenu de la fréquence élevée de l'hyperlaxité articulaire chez les enfants atteints de certaines maladies génétiques, la présence d'un retard global du développement doit conduire à rechercher un diagnostic autre que celui de syndrome d'Ehlers-Danlos et notamment un syndrome microdélétionnel (locus 6q27...) ou une microduplication à travers la réalisation d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), examen complémentaire de première intention chez les enfants ayant une hyperlaxité associée à une déficience intellectuelle.⁷

L'hyperlaxité observée s'intègre-t-elle dans un syndrome d'Ehlers-Danlos ?

Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont des maladies héréditaires rares du tissu conjonctif affectant la biosynthèse et/ou la structure des collagènes et/ou des protéoglycanes.⁵ Il en existe plusieurs formes cliniques classées selon la nosologie de Villefranche,⁸ qui mériterait d'être révisée du fait de l'identification récente de nouveaux gènes (*TNXB*, *B3GALT6*, *B4GALT7*, *CHST14*, *FKBP14*, *FLNA*...) responsables de variants rares de syndromes d'Ehlers-Danlos impliquant en particulier le métabolisme des protéoglycans (tableau 3).

Les signes cliniques les plus caractéristiques des six principaux types de syndrome d'Ehlers-Danlos sont présentés dans le cadre de la classification de Villefranche (tableau 4), en insistant sur la prévalence élevée du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (ancien type III) qui, dans l'expérience du Centre de référence de la maladie de Fabry et des maladies héréditaires du tissu conjonctif, rend compte de plus de 70 % des observations. Il faut cependant souligner les très nombreux cas où le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile est porté par excès devant des patients en déshérence de diagnostic, cela parfois même en l'absence d'hyperlaxité articulaire. >>>

* Piézogéniques : papules mollasses de couleur chair.

MISE AU POINT HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE

SCORE DE BULBENA	
Membres supérieurs	
Pouce	Apposition passive du pouce jusqu'à < 21 mm de l'avant-bras
Articulation métacarpo-phalangienne	La paume de main reposant sur la table, dorsiflexion passive du 5 ^e doigt (auriculaire) > 90°
Coude	Hyperextension passive du coude > 10°
Épaule	Rotation externe de l'épaule : avec le membre supérieur touchant le corps et le coude à 90°, l'avant-bras est amené en rotation externe > 85° dans le plan sagittal (ligne de l'épaule)
Membres inférieurs	
Position couchée sur le dos	
Hanche	Abduction passive de la hanche > 85°
Rotule	Hypermobilité de la rotule : en maintenant d'une main l'extrémité proximale du tibia, la rotule peut être largement mobilisée latéralement
Cheville et pied	Une dorsiflexion passive excessive du pied sur la cheville peut être obtenue
Articulation métatarso-phalangienne	La flexion dorsale du gros orteil sur la diaphyse du premier métacarpien est > 90°
Membres inférieurs	
Position couchée sur le ventre	
Genou	Hyperflexion du genou : la flexion du genou autorise le talon à toucher la fesse
Général	
Présence ou absence d'ecchymoses	1 point pour la présence d'ecchymoses

Tableau 2. Notes : 1 point par articulation hypermobile. Un score ≥ 5 chez les femmes et ≥ 4 chez les hommes est en faveur d'une hyperlaxité.

VARIANTS RARES DE SYNDROMES D'EHRLERS-DANLOS (OU PATHOLOGIES HÉRÉDITAIRES DU TISSU CONJONCTIF APPARENTÉES)		
Variant	Hérédité	Gène(s)
Association avec un déficit en 21-α-hydroxylase	AR	<i>TNXB, CYP21A2</i>
Association à un syndrome de Gilles de la Tourette	AD	<i>HDC</i>
Association avec une parodontite	AD	Non connu
Association avec des hétérotopies péri-ventriculaires	DLX	<i>FLNA</i>
Syndrome de la cornée fragile (type 1)	AR	<i>ZNF469</i>
Syndrome de la cornée fragile (type 2)	AR	<i>PRDM5</i>
SED avec atteinte valvulaire cardiaque	AR	<i>COL1A2</i>
Classique avec rupture artérielle	AD	<i>COL1A1</i>
Forme frontière SED/ostéogenèse imparfaite	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>
SED dû à une micro-délétion au locus 6q27	Sporadique /AD	Microdélétion 6q27
SED de type cyphoscoliotique avec myopathie et surdité	AR	<i>FKBP14</i>
– avec contractures musculaires (type 1)	AR	<i>CHST14</i>
– avec contractures musculaires (type 2)	AR	<i>DES</i>
Forme progéroïde de SED	AR	<i>B4GALT7</i>
SED avec dysplasie	AR	<i>SLC39A13</i>
Déficit en ténascine-X	AR, AD (?)	<i>TNXB</i>

Tableau 3. AD : autosomique dominante ; AR : autosomique récessive ; DLX : dominant lié à l'X ; SED : syndrome d'Ehlers-Danlos.

MISE AU POINT

HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE

PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES DES DIFFÉRENTS SYNDROMES D'EHLERS-DANLOS
EXPOSÉS SELON LA NOSOLOGIE DE VILLEFRANCHE (1997) MODIFIÉE*

Type (fréquence)	Critères majeurs	Critères mineurs
Classique (15 %)	Hyperextensibilité cutanée Cicatrisation atrophique Hypermobilité articulaire	Peau veloutée Pseudo-tumeurs molluscoïdes Sphéroïdes sous-cutanés Luxations Hypotonie musculaire Complications dues à la fragilité tissulaire (hernies, prolapsus) Histoire familiale
Hypermobile (70 %)	Hypermobilité articulaire généralisée +++ Peau hyperextensible	Luxations récidivantes Douleurs chroniques avec paroxysmes Antécédents familiaux
Vasculaire (5-10 %)	Peau fine et translucide Rupture artérielle/intestinale/utérine Ecchymoses étendues Faciès caractéristique	Acrogeria Hyperlaxité des petites articulations Ruptures musculaires et tendineuses Pied-bot varus équin Varices précoces Fistule carotido-caverneuse Pneumo- ou hémopneumothorax Antécédents familiaux Mort subite inexpliquée chez un parent proche
Cyphoscoliotique (< 5 %)	Hypotonie congénitale Scoliose congénitale et progressive Fragilité de la sclère et rupture du globe oculaire	Fragilité cutanée, cicatrices atrophiques Ecchymoses fréquentes Ruptures artérielles Morphotype marfanoïde Microcornée Ostéopénie sévère Antécédents familiaux
Arthrochalasique (< 2 %)	Luxation congénitale de hanche bilatérale	Hyperextensibilité cutanée Fragilité des tissus, cicatrices atrophiques Ecchymoses fréquentes Hypotonie musculaire néonatale Cyphoscoliose
Dermatosparaxis (< 2 %)	Fragilité cutanée sévère	Texture de peau douce Ecchymoses faciles Rupture prématurée des membranes Hernies (inguinales et ombilicales)

Tableau 4. * Plusieurs variants rares de syndrome d'Ehlers-Danlos identifiés et désormais caractérisés au plan moléculaire ne figurent pas dans la classification de Villefranche.

QUELLE TRANSMISSION GÉNÉTIQUE ?

Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont le plus souvent des affections de transmission génétique autosomique dominante. L'existence d'antécédents familiaux est donc un argument additionnel important en faveur du diagnostic. Les antécédents familiaux peuvent toutefois manquer puisqu'un pourcentage

significatif des cas diagnostiqués à l'âge adulte apparaissent sporadiques, possiblement dus à des mutations *de novo* (même si, comme pour d'autres affections génétiques autosomiques dominantes, une pénétrance incomplète ou une expressivité variable de la maladie ne peuvent être exclues). L'absence d'identification d'un ou plusieurs gènes du syndrome d'Ehlers-Danlos

hypermobile plusieurs années après l'émergence du séquençage de nouvelle génération (séquençage massivement parallèle) soulève des interrogations et doit faire considérer, outre l'hypothèse précédemment évoquée d'un surdiagnostic, celle d'une hérédité multifactorielle, le phénotype résultant alors de l'interaction de différents gènes de susceptibilité (locus de caractères

MISE AU POINT HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE

AUTRES SYNDROMES GÉNÉTIQUES AVEC HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE	
Nom	Autres symptômes
Ostéogenèse imparfaite	Fractures osseuses multiples, petite taille
Syndrome de Marfan	Grande taille, myopie, scoliose
Syndrome de Larsen	Traits du visage caractéristiques : arête nasale plate, hypertélorisme, éventuellement fente palatine
Dystrophie musculaire congénitale d'Ulrich	Faiblesse musculaire généralisée, multiples contractures des articulations proximales, palais ogival
Syndrome de l'X fragile	Retard des acquisitions motrices et/ou du langage, macro-orchidie, bosses frontales
Syndrome de Daish-Hardman-Lamont	Grande taille, hydrocéphalie, cyphose dorso-lombaire
Syndrome de Stickler	Vitréo-rétinopathie, séquence de Pierre Robin, atteintes osseuses, surdité neurosensorielle
Syndrome de Loeys-Dietz	Anévrismes aortiques, hypertélorisme, fente palatine, luvette bifide, tortuosité artérielle généralisée
Maladie de Morquio (mucopolysaccharidose de type 4)	Déformations squelettiques : platyspondylie, cyphose, scoliose, <i>pectus carinatum</i> , <i>genu valgum</i> , déformation des os longs
Trisomie 21	Déficiência intellectuelle, hypotonie musculaire Particularités morphologiques caractéristiques : fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus, nuque plate, visage rond, nez petit, pli palmaire unique bilatéral

Tableau 5.

quantitatifs) et non d'une maladie monogénique. Les arbres généalogiques que nous avons pu reconstituer au sein du centre de référence supportent cette hypothèse en ne retrouvant pas toujours les critères de l'hérédité mendélienne autosomique dominante mais en identifiant au sein des familles plusieurs apparentés ayant tout ou partie des symptômes du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile avec une variabilité d'expression notable.

FORME CLASSIQUE : LA TRIADE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos classique (anciens types I et II) est aisé, essentiellement basé sur une triade diagnostique associant hyperlaxité articulaire, hyperélasticité cutanée (fig. 2A et 2B) et cicatrisation dystrophique (fig. 2C).^{5,9} Le diagnostic de cette forme génétique autosomique dominante est donc essentiellement clinique et ne nécessite pas forcément le génotypage des gènes impliqués (*COL5A1*, *COL5A2*) qui codent deux des trois chaînes du collagène de type V, aucune mutation de *COL5A3* n'ayant été rapportée à ce jour. Des cas rares de syndrome d'Ehlers-

Danlos classique autosomique récessif ont été attribués à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *TNXB* codant la ténascine, une protéine de la matrice extracellulaire.¹⁰

Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (ancien type III) semble être le plus fréquent de ces syndromes même s'il reste une maladie rare dont la prévalence est classiquement estimée entre 1/20 000 et 1/5 000 selon que l'on intègre ou non le syndrome d'hypermobilité articulaire familial. Son diagnostic de certitude est difficile en l'absence de test génétique (en dehors des rares cas d'haplo-insuffisance pour *TNXB*)¹¹ et d'une définition de la maladie admise par tous. Il convient donc de s'appuyer sur les critères diagnostiques publiés et communément admis,^{6, 8, 9, 12} en évitant les surdiagnostics. Il existe dans la littérature une controverse sur le spectre clinique du syndrome hypermobile, certains auteurs utilisant les critères diagnostiques historiques¹² rappelés dans la classification de Villefranche,⁸ d'autres privilégiant l'hypothèse d'un continuum clinique avec le syndrome d'hypermobilité articulaire.^{13, 14} Cela justifie une réflexion sur les critères diagnostiques

du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. Si plusieurs symptômes ont pu être occultés lors de la description initiale du syndrome et doivent désormais être pris en compte (en particulier l'asthénie et les douleurs chroniques), et si d'autres signes (troubles de la proprioception, arthrose précoce...) nous semblent pouvoir être considérés dans le phénotype, aucun niveau de preuve fort ne justifie que ce diagnostic soit retenu devant une constellation disparate de troubles somatoformes ou de manifestations psychosomatiques observés par exemple dans la fibromyalgie, une affection distincte avec centralisation de la douleur, ne comportant pas d'hyperlaxité articulaire, qu'il convient de formellement distinguer du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile avec lequel elle ne doit aucunement être confondue.¹⁵

L'écoute et l'examen clinique du patient sont pour cela essentiels, en s'attachant à faire préciser à l'anamnèse les signes et symptômes et les caractéristiques de la douleur et en évaluant soigneusement les amplitudes articulaires. Il est à noter que la symptomatologie du syndrome d'Ehlers-Danlos >>>

MISE AU POINT

HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE



Figure 2. Hyperlaxité cutanée. A et B. Hyperextensibilité cutanée chez des patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos*. C. Cicatrices papyracées et dystrophiques chez une patiente atteinte de syndrome d'Ehlers-Danlos classique (ancien type I).

* la face d'extension des articulations comporte un excès de peau et ne doit pas être privilégiée pour la recherche de l'hyperextensibilité cutanée qu'il est préférable de rechercher à la face antérieure de l'avant-bras.

Remerciements : L'auteur souhaite remercier les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos pour leur autorisation de publier les photographies, ainsi que leurs familles et les associations de patients pour leur soutien. Ce travail a été financé en partie par le Plan national maladies rares du ministère de la Santé.

hypermobile semble se modifier avec les âges de la vie et certains patients ont à l'âge adulte une arthrose précoce et un enraidissement de leur colonne vertébrale mais rapportent à l'anamnèse l'existence d'une hyperlaxité dans l'adolescence ou l'âge adulte jeune.

L'HYPERLAXITÉ N'EST PAS TOUJOURS PRÉSENTE DANS LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

Dans le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (ancien type IV), l'hyperlaxité n'est pas au premier plan et cette forme, caractérisée par des complications artérielles (dissections, anévrismes) et digestives (perforations coliques) graves,¹⁶ n'est pas à véritablement considérer dans le diagnostic différentiel d'une hyperlaxité articulaire, même si les articulations des doigts et parfois l'articulation de l'épaule peuvent

présenter un certain degré de laxité. Le génotypage du gène *COL3A1* codant le collagène de type III dont les mutations hétérozygotes sont responsables du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, permet de confirmer le diagnostic clinique.^{17, 18}

L'hyperlaxité est-elle syndromique d'une autre maladie génétique ?

Un grand nombre de maladies génétiques comporte une hyperlaxité articulaire dans leur tableau clinique (syndrome de l'X fragile...), la présence de signes et symptômes additionnels permettant alors d'orienter le diagnostic. Une liste non exhaustive de ces pathologies est présentée dans le [tableau 5](#).

ÉVITER L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Une hyperlaxité articulaire confirmée doit faire considérer l'hypothèse

d'un syndrome d'Ehlers-Danlos, notamment de type hypermobile. Cette maladie ne dispose pas à l'heure actuelle de traitement étiologique spécifique et sa prise en charge reste mal codifiée en l'absence de recommandations de bonnes pratiques cliniques, d'essais cliniques contrôlés ou d'un protocole national de diagnostic et de soins. Elle associe la rééducation (médecine physique et de réadaptation), la prévention, l'appareillage et le traitement des douleurs. Une orientation précoce vers un service de génétique, de rhumatologie et/ou de médecine physique et réadaptation est essentielle pour éviter l'errance diagnostique et thérapeutique, et aider à prévenir les complications. Parallèlement il importe de ne pas surdiagnostiquer le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile dont la confirmation diagnostique exige en principe un score de Beighton

MISE AU POINT

HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE

supérieur ou égal à 5 attestant de l'hyperlaxité articulaire et une hyperélasticité cutanée.¹² On s'attachera en particulier à éliminer une fibromyalgie¹⁵ et/ou un syndrome d'hypermobilité articulaire, défini par les

critères de Brighton modifiés et souvent accompagné (ou à l'origine) d'une riche symptomatologie extra-articulaire (douleurs chroniques musculo-squelettiques, céphalées, troubles digestifs, dysautonomie...),

de déterminants psycho-sociaux et d'un abaissement du seuil de la douleur, qui n'obéit pas aux règles de l'hérédité Mendélienne autosomique dominante et n'est pas une maladie rare.¹⁹ Ⓢ

RÉSUMÉ HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE : QUAND ÉVOQUER UN SYNDROME D'EHLERS-DANLOS ?

Variable selon l'ethnie, l'âge et le sexe, l'hyperlaxité articulaire désigne une capacité d'extension ou de flexion des articulations au-delà des limites de la normale. Le score de Beighton (allant de 0 à 9) permet de confirmer ou d'écarter l'hyperlaxité ; chez l'adulte, le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos est évoqué devant un score supérieur ou égal à 5. Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont des maladies héréditaires du tissu conjonctif, de transmission génétique le plus souvent autosomique dominante, affectant la biosynthèse et/ou la structure des collagènes ou des protéoglycanes. L'association de l'hyperlaxité articulaire à des entorses et luxations à répétition, une peau fine avec tendance aux ecchymoses, des douleurs chroniques et une asthénie marquée, peut permettre de distinguer un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (ancien syndrome d'Ehlers-Danlos de type III) d'une hyperlaxité articulaire physiologique. L'existence d'antécédents familiaux est un argument additionnel en faveur du diagnostic même si des

cas apparemment sporadiques peuvent s'observer. La prise en charge est difficile et mal codifiée en raison de l'absence d'essais thérapeutiques contrôlés et de recommandations de bonnes pratiques cliniques. Elle associe la prise en charge de la douleur à une orientation précoce vers un service de génétique de médecine physique et réadaptation et/ou de rhumatologie, essentielle pour éviter l'errance diagnostique et prévenir les complications.

SUMMARY JOINT HYPERMOBILITY: WHEN TO EVOKE EHLERS-DANLOS SYNDROME?

Variable with age, gender and ethnicity, joint hyperlaxity refers to an increased capacity of extension or flexion of the joints beyond normal limits. The Beighton score is used to confirm or exclude hyperlaxity. While a Beighton score under 5 should not always lead to exclude the diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome (EDS), a positive scoring of 5 or more (generalized joint hypermobility) is usually required in adults to consider the diagnosis. Ehlers-Danlos syndromes are a group of inherited disorders of connective

tissue affecting the biosynthesis and/or structure of collagens or proteoglycans. Various clinical forms have been described. The association of joint hyperlaxity with joint sprain, joint subluxation/dislocation, chronic pain and fatigue may help to distinguish between the hypermobile type of Ehlers-Danlos syndrome (formerly known as Ehlers-Danlos type III) and the joint hypermobility syndrome, although both conditions are sometimes seen as a continuum. The existence of a family history is an additional criteria in favor of the diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome, although some cases appear sporadic, likely due to incomplete penetrance and/or variable phenotypic expression. Ehlers-Danlos syndrome do not have any specific etiological treatment. The management is poorly systematized due to the absence of controlled clinical trials or good clinical practice recommendations. Patients should be seen in a department of genetics, physical medicine and rehabilitation or rheumatology to avoid the diagnostic odyssey and help preventing disease complications. Physical rehabilitation and pain management can play a valuable role.

RÉFÉRENCES

1. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973;32:413-8.
2. Remvig L, Engelbert RH, Berglund B, et al. Need for a consensus on the methods by which to measure joint mobility and the definition of norms for hypermobility that reflect age, gender and ethnic-dependent variation: is revision of criteria for joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type indicated? *Rheumatology* 2011;50:1169-71.
3. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best practice & research. Clin Rheumatol* 2006;20:329-51.
4. Bulbena A, Duro JC, Porta M, Faus S, Vallescar R, Martin-Santos R. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *J Rheumatol* 1992;19:115-22.
5. Germain DP. Les syndromes d'Ehlers-Danlos : aspects cliniques, génétiques et moléculaires. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995;122:187-204.
6. Levy HP. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (ed) *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2016.
7. Mosca AL, Callier P, Masurel-Paulet A, et al. Cytogenetic and array-CGH characterization of a 6q27 deletion in a patient with developmental delay and features of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet* 2010;152A:1314-17.
8. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31-7.
9. Castori M, Voermans NC. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): a review. *Iran J Neurol* 2014;13:190-208.
10. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, et al. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 2001;345:1167-75.
11. Zweers MC, Dean WB, Van Kuppevelt TH, Bristow J, Schalkwijk J. Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations. *Clin Genet* 2005;67:330-4.
12. Beighton P, Price A, Lord J, Dickson E. Variants of the Ehlers-Danlos syndrome. Clinical, biochemical, haematological and chromosomal features of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1969;28:228.
13. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 1999;80:188-91.
14. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalée M, Levy HP, Silience D. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A* 2009;149A:2368-370.
15. Clauw DJ. Fibromyalgia. A clinical review. *JAMA* 2014;311:1547-55.
16. Frank M. Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire. *Rev Prat* 2009;59:459-61.
17. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32.
18. Germain DP, Herrera-Guzman. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genet* 2004;47:1-9.
19. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1967;26:419-25.